

Amphotericin B の大量経口投与と吸入

による深部真菌症の予防の試み

—造血器悪性腫瘍患者の剖検例 5 例での検討—

奈良県立医科大学第2内科学教室

小 鳥 興 二, 西 川 潔, 下 山 丈 人
水 本 保 子, 成 田 亘 啓

PROPHYLAXIS OF DEEP MYCOSIS BY LARGE DOSES OF ORAL AMPHOTERICIN B AND INHALATION OF AEROSOLIZED FORM —AUTOPSY EXAMINATIONS OF FIVE PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

KYOJI KOJIMA, KIYOSHI NISHIKAWA, TAKETO SHIMOYAMA,
YASUKO MIZUMOTO and NOBUHIRO NARITA

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received January 31, 1989

Summary: Autopsy examinations were conducted in five patients with hematological malignancies, especially in search of fungal infections. All of them had several risk factors including prolonged granulocytopenia, treatment with broad-spectrum antibiotics, anti-cancer therapy, insertion of central venous catheters and so on. They all received prophylactically large doses of oral amphotericin B suspension (2.4g/d) as well as inhalation of aerosolized amphotericin B, except for one patient who received only oral therapy, but none of them received intravenous administration. Results of postmortem examinations were: 1) immediate causes of death, without exception, were nonmycotic infections, 2) None of the five patients had signs of fungal colonization throughout the digestive tract or in deep organs.

Index Terms

deep mycosis, hematological malignancies, amphotericin B

緒 言

白血病や悪性リンパ腫の治療時における種々の合併症のうちで、顆粒球減少時における感染症は最も重要なものであり、その中でも深部真菌症はその罹患頻度の高さと予後の不良な点とから注目されている¹⁾²⁾。しかしながら、深部真菌症の生前での診断は非常に困難であり、剖検によって初めて診断されることが多いため、現在で

は、広域スペクトルの抗生剤を投与しても下熱しない顆粒球減少時の不明熱に対しては、早期に amphotericin B の全身投与を開始するのが一般的となってきた³⁾。しかし、amphotericin B の全身投与は発熱、ショック、腎毒性等の副作用のため必ずしも容易ではなく、より安全な投与方法が望まれている。

我々は治療に際して、顆粒球減少やその他の真菌感染症に対する危険因子が予想される時には、amphotericin

B の経口投与と吸入とを予防的に行っている。今回、報告する。
 amphotericin B の予防投与を施行した患者の中で、5
 例の剖検例を経験し、その直接死因と消化管および深部
 臓器の真菌感染について病理組織学に検索を行ったので

対 象 と 方 法

症例は表 1 に示すように、急性骨髄性白血病 3 例、慢

Table 1. Patient characteristics

No of patients	5 (AML 3, CML 1, NHL 1)
Sex	
Male	3
Female	2
Age	29-60 y (med 54y)
Days of Amph. B	20-64 d (med 40 d)
Granulocytopenic days (<500/ μ l) ^(*)	16-18 d (med 18 d)
Febrile days (>38°C) ^(*)	10-21 d (med 16 d)
Days of Antibiotics ^(*)	22-28 d (med 28 d)
No without LAF	3
No with CV catheter	5
No with steroids	1

(*) : during 4 weeks before death AML: acute myelogenous leukemia
 CML: chronic myelogenous leukemia NHL: non-Hodgkin's lymphoma
 LAF: laminar air flow

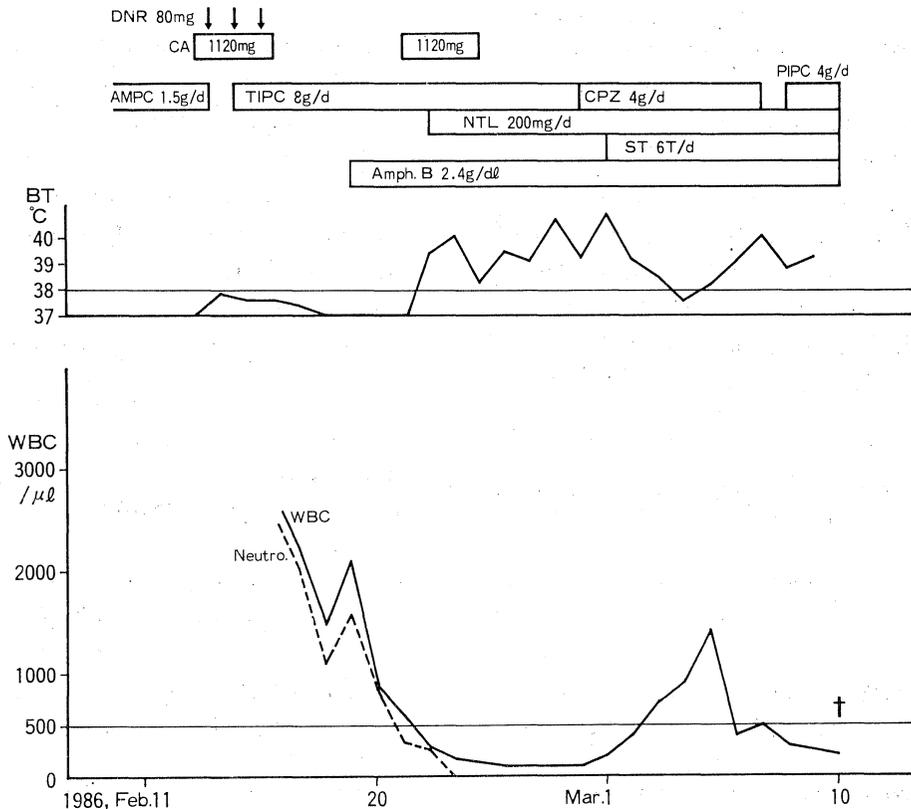
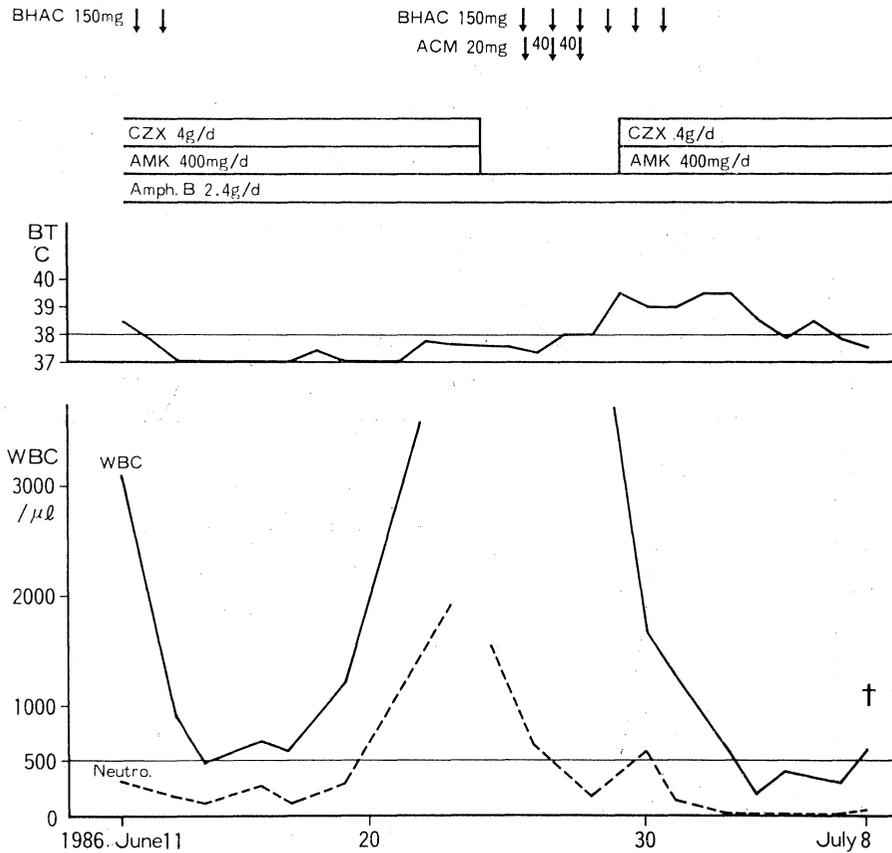


Fig. 1. Case 1. AM₃L (29y, M).

Fig. 2. Case 2. AM₂L (54y, M).

性骨髄性白血病1例，悪性リンパ腫1例で，男性3例，女性2例，年齢は29才から60才であった．amphotericin B の投与は，治療開始前より内服用 amphotericin B シロップ 2.4g/日にて経口投与と静注用 amphotericin B 15mg/日にて吸入とを行い，その投与期間は20日から64日であった．なお，症例1については吸入は行わなかった．また，amphotericin B の経静脈投与を行った症例は，この5例には含まれていない．

深部真菌症の危険因子に関しては，死亡前4週間における顆粒球減少 ($500/\mu\text{l}$ 以下) と発熱 (38°C 以上) と広域スペクトルの抗生剤の投与の期間は，それぞれ16日から18日，10日から21日，22日から28日であった．一般個室で治療したものは3例，HEPA フィルター使用の無菌病室で治療したものは2例であった．中心静脈カテーテルを留置したものは5例，副腎皮質ホルモンを投与したものは1例であった．

我々が経験した5症例の死亡前4週間の臨床経過の概要を，図1から図5に示した．

なお，amphotericin B 投与の副作用としては，軽度の悪心・嘔吐が少数例にみられたが，いずれも投与の中止に到るほど重篤なものではなかった．

結 果

直接死因は表2に示すように，3例が敗血症，1例がアメーバ腸炎に合併した穿孔性腹膜炎，1例が肺炎であり，3例の敗血症の最初の感染病巣はすべて腸管であった．起炎菌は4例が細菌，1例が赤痢アメーバであった．真菌感染が直接死因となった症例はなく，また剖検での消化管および深部臓器の肉眼的また組織学的検索においても，真菌の定着の認められた症例はなかった．さらに，生前の血液培養からも真菌が検出された症例はなかった．

考 察

造血器悪性腫瘍の患者において，剖検時に深部真菌症の存在が認められる頻度は約30-50%¹⁾²⁾と高率であるに

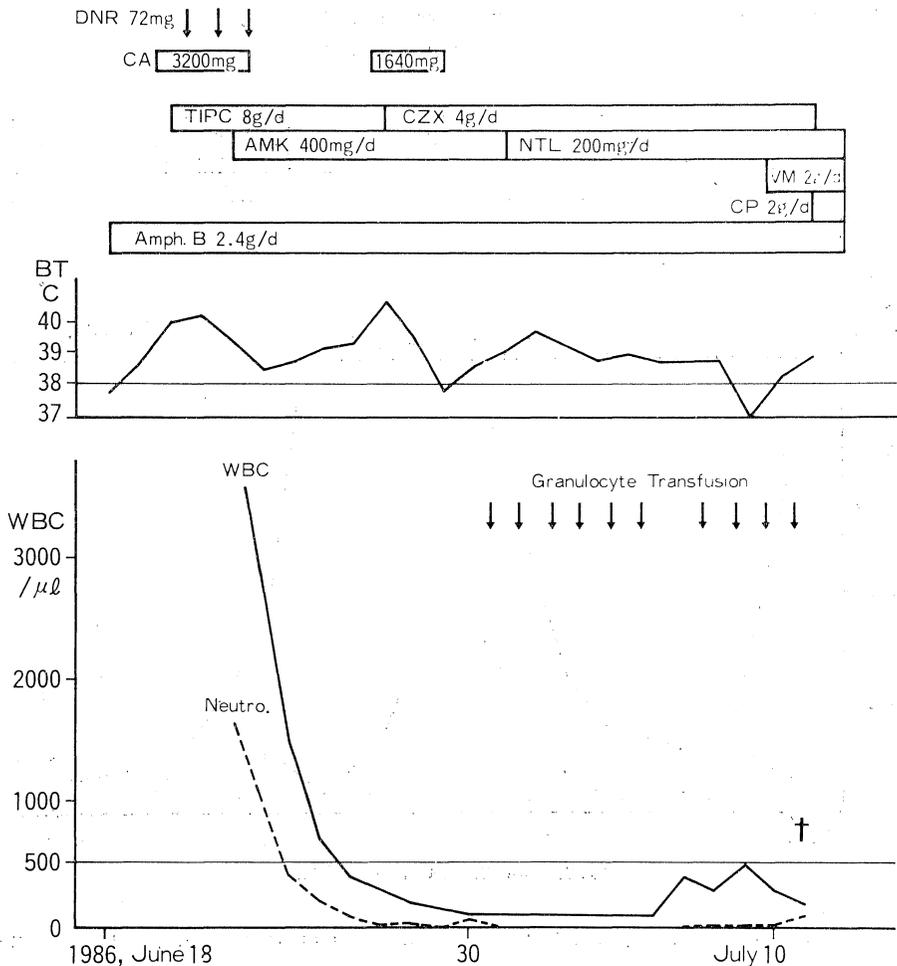


Fig. 3. Case 3. AM₄L (55y, M).

もかかわらず、その生前での確定診断が非常に困難であることが知られている。Degregorio ら⁴⁾の52例の剖検例の検討でも、17例の全身性カンジダ症のうち生前に診断されたものは9例にすぎず、また7例のアスペルギルス症では生前に診断できた症例はなかった。このように深部真菌症は診断が困難であるうえ、深部真菌症を合併した時点においては患者の全身状態が極度に悪化していることが多く、その致死率が非常に高いとされている²⁾。そのため真菌症に罹患しやすい時、すなわち長期間の顆粒球減少、長期間の抗生剤の使用、抗腫瘍剤の使用、中心静脈カテーテルの留置、副腎皮質ホルモンの長期間の投与⁵⁾などに際しては、予防的に nystatin, amphotericin B, miconazole, ketoconazole などを投与することが試みられてきた^{6)~9)}。

我々は、深部真菌症のほとんどを占める、消化管より侵入するカンジダと気道より侵入するアスペルギルスとに対して、予防の目的でそれぞれに amphotericin B シロップ 2.4g/日の経口投与と静注用 amphotericin B 15mg/日の吸入とを行った。それは口腔内、食道、胃、腸管におたる全消化管と気道において高い有効濃度を維持することによって、真菌の増殖を抑え定着を阻止することが、深部真菌症例の予防に有用であるという観点に立脚したものである。van der Waaij ら¹⁰⁾によれば、amphotericin B 1.5-2.0g/日の経口投与により糞便中の有効濃度が *Candida albicans* の minimum mycostatic concentration の20~100倍となるが、1.5g/日以下では必ずしも十分な濃度が期待できないとしており、大量の経口投与の必要性を示唆している。

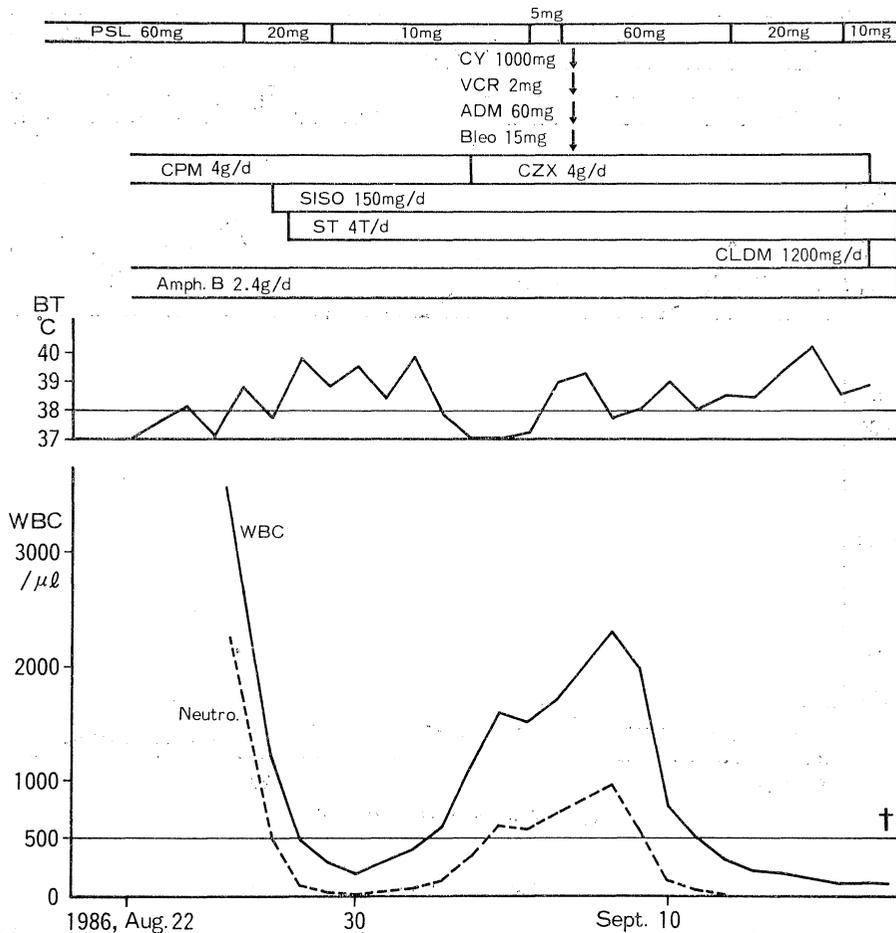


Fig. 4. Case 4. NHL (60y, F).

最近, amphotericin B の大量経口投与にもある程度の血中濃度が維持でき¹⁴⁾, カンジダ性肝膿瘍等の深部真菌症の治療にも有効であるとの報告もみられるが, 経口投与による血中濃度の限界を考えると, 治療に際しての第一選択は経静脈投与であり, 大量経口投与の主目的は, 消化管での真菌の定着阻止とその結果としての深部真菌症の予防にあると思われる。

今回我々は, 5例の剖検例での検討にて, 真菌感染症がまったく認められず, amphotericin B の予防投与の有効性を示唆する結果を得た。真菌感染症の予防の試みは多数行われているが, 生前診断の困難な深部真菌症例の最も確実な診断である剖検の検討による報告^{13)~15)}は未だ少く, 今後さらに症例を重ねて検討する必要があると思われる。

結 語

我々は, 造血器悪性腫瘍患者の治療に際して, 予防的に amphotericin B の経口投与と吸入を施行したが, そのうちで5例の剖検例での検索において,

- 1) 真菌感染が直接の死因となった症例はなかった。
- 2) 消化管あるいは深部臓器における真菌感染は全症例でまったく認められなかった。

以上より, 少数例での検討ではあるが, 造血器悪性腫瘍の治療に際して, 真菌感染の危険因子が考えられる時には, amphotericin B の経口投与と吸入は試みられるべき方法であると考えられた。

CZX 4g/d	TIPC 10g/d	CMX 4g/d.	
SISO 150mg/d	AMK 400mg/d	NTL 400mg	NTL 200mg
	VM 2g/d		
Amph. B 2.4g/d			

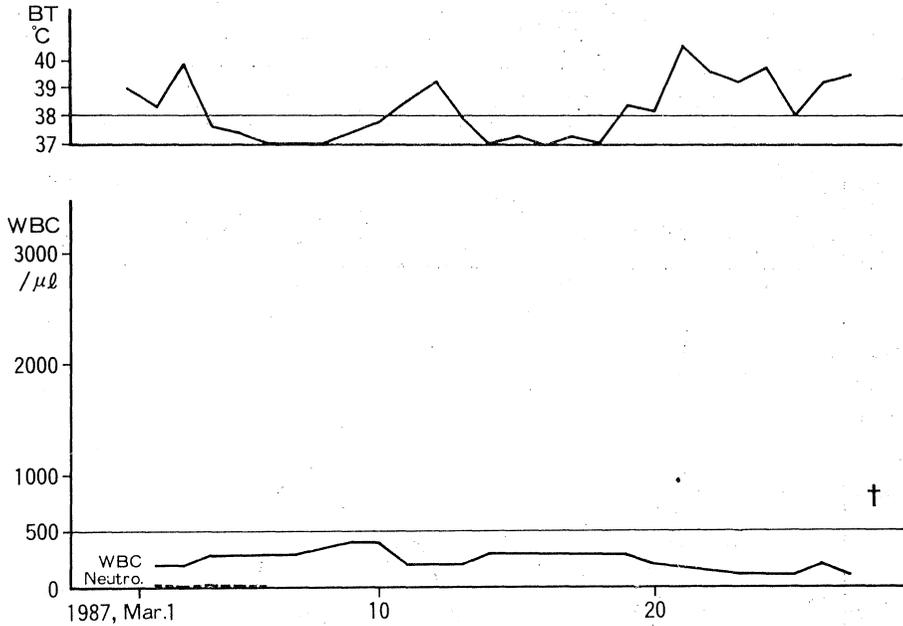


Fig. 5. Case 5. CML (49 y, F).

Table 2. Results

	Case 1 (AML, 29 y, M)	Case 2 (AML, 54 y, M)	Case 3 (AML, 55 y, M)	Case 4 (NHL, 60 y, F)	Case 5 (CML, 49 y, F)
Causes of death	Sepsis (<i>P. aeruginosa</i>)	Sepsis (<i>K. pneumoniae</i>) (<i>B. fragilis</i>)	Amoebic colitis	Pneumonia (Gram (+) coccus)	Sepsis (<i>P. aeruginosa</i>) (<i>Enterobacter</i>)
Fungal infection					
GI tract	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Deep organ	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Fungemia	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

文 献

- 1) 金倉 讓, 手島博文, 平山文也, 谷 慶彦, 窪田良次, 小熊 茂, 植田高彰, 中村博行, 柴田弘俊, 正岡 徹, 吉武淳介: 急性白血病における発熱原因の検討. 臨床血液 48: 1514-1521, 1985.
- 2) Meunier-Carpentier, F., Kiehn, T.E. and Armstrong, D.: Fungemia in the immunocompromised host. Am. J. Med. 71: 363-370, 1981.
- 3) Pizzo, P.A., Robichand, K.J., Yill, F.A. and Witebsky, F.G.: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am. J. Med. 72: 101-111, 1982,

- 4) **Degregorio, M.W., Lee, W.M.F., linker, C.A., Jacobs, R.A. and Ries, C.A.:** Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am. J. Med.* **73:** 543-548, 1982.
- 5) **Bodey, G.P.:** Fungal infection and fever of unknown origin in neutropenic patients. *Am. J. Med.* **80:** 112-119, 1986.
- 6) **Dekker, A.W., Rozenberg-Arska, M., Sixma, J.J. and Verhoef, J.A.N.:** Prevention of infection by trimethoprim-sulfamethoxazole plus amphotericin B in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann. Intern. Med.* **95:** 555-559, 1981.
- 7) **Sleijfer, D.T., Mulder, N.H., de Vries-Hospers, H., Fidler, V., Nieweg, H.O., van der Waaij, D. and van Saene, H.K.F.:** Infection prevention in Granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract. *Eur. J. Cancer* **16:** 859-869, 1980.
- 8) **Degregorio, M.W., Lee, W.M.F. and Ries, C.A.:** Candida infections in patients with acute leukemia: ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship between oropharyngeal and systemic candidiasis. *Cancer* **50:** 2780-2784, 1982.
- 9) **Hann, I.M., Corringham, R., Keaney, M., Noone, P., Fox, J., Szawatkowski, M., Prentice, H.G., Blacklock, H.A., Shannon, M., Gascoigne, E., Boesen, E. and Hoffbrand, A.V.:** Ketoconazole versus nystatin plus amphotericin B for fungal prophylaxis in severely immunocompromised patients. *Lancet* **1:** 826-829, 1982.
- 10) **Van der Waaij, D.:** Polyepic antibiotics in the prevention of candida albicans colonization in the digestive tract of patients with severely decreased resistance to infections. *in New criteria for antimicrobial therapy* (Van der Waaij, D. and Verhoef, J., eds.). Excerpta Medica, Amsterdam, p 135-144, 1979.
- 11) **渋谷恒文, 森岡英次, 大原紀彦, 仁保喜之:** Amphotericin B 大量経口投与による深在性真菌感染症予防の試み. *感染症学雑誌* **61:** 287-291, 1987.
- 12) **大西光延, 水谷 肇, 平岡久豊, 野田修造, 久山 純, 金山良男, 米沢 毅, 垂井清一郎:** カンジダ性肝膿瘍を合併し amphotericin B 経口大量投与が奏効した急性骨髄性白血病の1例. *臨床血液* **27:** 925-929, 1986.
- 13) **Meunier-Carpentier, F., Cruciani, M. and Klustersky, J.:** Oral prophylaxis with miconazole or ketoconazole of invasive fungal disease in neutropenic cancer patients. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **19:** 43-48, 1983.
- 14) **Ezdinli, E.Z., O'Sullivan, D.D., Wasser, L.P., Kim, U. and Stutzman, L.:** Oral amphotericin for candidiasis in patients with hematologic neoplasms. *JAMA.* **242:** 258-260, 1979.
- 15) **河野文夫, 石井正夫, 麻生範雄, 松崎博充, 高月清:** 血液疾患剖検症例 (125例) の解析—特に造血器腫瘍に合併する致死的真菌感染症の増加. *臨床血液* **25:** 1065-1072, 1984.